

## ●症 例

## 肺癌術後に顕在化した抗PL-7抗体陽性の 抗ARS抗体症候群に伴う間質性肺炎の1例

大貫 次利<sup>a</sup> 間藤 尚子<sup>a</sup> 安田 優<sup>b</sup>  
山本 真一<sup>c</sup> 坂東 政司<sup>a</sup> 萩原 弘一<sup>a</sup>

**要旨：**症例は64歳男性。左上葉肺腺癌に対し胸腔鏡下肺切除術を施行し、1ヶ月後より咳嗽と落屑を伴う四肢の皮疹が出現した。また、両側下葉に牽引性気管支拡張を伴う間質性陰影が新たに出現し、血清抗PL-7抗体が陽性で抗ARS抗体症候群に伴う間質性肺炎と診断した。切除肺を再検討した結果、軽微な間質性肺炎像が確認され、既存の病変が手術侵襲を介して増悪した可能性が考えられた。肺癌術後に間質性肺炎が増悪し、皮膚病変を伴って顕在化した抗ARS抗体症候群の報告はないため、文献的考察を加え報告する。

**キーワード：**抗ARS抗体症候群, 抗PL-7抗体, 間質性肺炎, 肺癌

Antisynthetase syndrome, Anti-PL-7 antibody, Interstitial pneumonia, Lung cancer

### 緒 言

間質性肺炎合併肺癌において、手術後の急性増悪は救命率が低く問題視されてきたが、急性増悪以外の肺癌合併間質性肺炎の臨床経過についてはこれまでに報告が少なく不明な点が多い。

今回我々は、術前に間質性肺炎を指摘されなかったが、肺癌の術後1ヶ月以降に顕在化した抗PL-7抗体陽性の抗ARS抗体症候群に伴う間質性肺炎の1例を経験した。本症例は肺癌の治療後に症状が顕在化し、亜急性の経過を呈したまれな症例であり報告する。

### 症 例

患者：64歳，男性。

主訴：咳嗽，労作時呼吸困難。

既往歴：44歳時より高血圧にて内服加療中。

家族歴：父 高血圧，母 高血圧。

喫煙歴：20～64歳，20本/日 (Brinkman index = 880)。

飲酒：20～64歳，日本酒2合/日。

職業：建設業 (30～64歳)，アスベスト曝露なし，粉

塵曝露あり。

内服薬：ニフェジピン (nifedipine)。

現病歴：20XX年7月，検診にて左上葉結節影を指摘され，自治医科大学附属病院 (当院) 呼吸器外科に紹介受診となった。胸部造影CTで左S<sup>3</sup>に辺縁不整な腫瘤性病変を認めたが，胸部聴診で異常なく，術前には背景肺の異常所見は指摘されなかった (図1A)。胸腔鏡下左上葉切除術および2群リンパ節郭清を行い，原発性肺腺癌 pT2aN0M0 stage I B (adenocarcinoma mixed type) と診断された。20XX年9月 (術後30日目) 頃から咳嗽と労作時呼吸困難が出現し，胸部X線写真で浸潤影を認めたため，細菌性肺炎として抗菌薬で加療されたが改善せず，さらに前胸部と四肢に皮疹が出現し，労作時呼吸困難および画像所見の悪化を認めたため，20XX年10月 (術後60日目) に当院呼吸器内科 (当科) に紹介となった。

初診時現症：身長159.8cm，体重56.9kg，血圧138/80 mmHg，脈拍95/分，体温37.0℃，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 95% (室内気)。

口腔内に多数の齲歯あり。頸部リンパ節触知せず。心雑音なし。呼吸音は両側下肺にfine cracklesを聴取した。ばち指なし。四肢筋力低下なし。筋把握痛なし。皮膚はVネックサイン陽性，両側四肢伸側および足背に落屑を伴う色素沈着，両側手背および指関節背面に落屑と亀裂を伴う角質化と色素沈着を認めた (図2A, B)。

血液検査所見では，血算で白血球数の上昇，生化学で総蛋白，LDH，血清学でC反応性蛋白 (CRP)，KL-6，SP-Dの上昇を認めた (表1)。

抗核抗体は陰性であったが，抗細胞質抗体が陽性であ

連絡先：大貫 次利

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

<sup>a</sup> 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

<sup>b</sup> 島根県立中央病院循環器科

<sup>c</sup> 自治医科大学外科学講座呼吸器外科学部門  
(E-mail: toonuki@jichi.ac.jp)

(Received 10 Dec 2017/Accepted 6 Mar 2018)

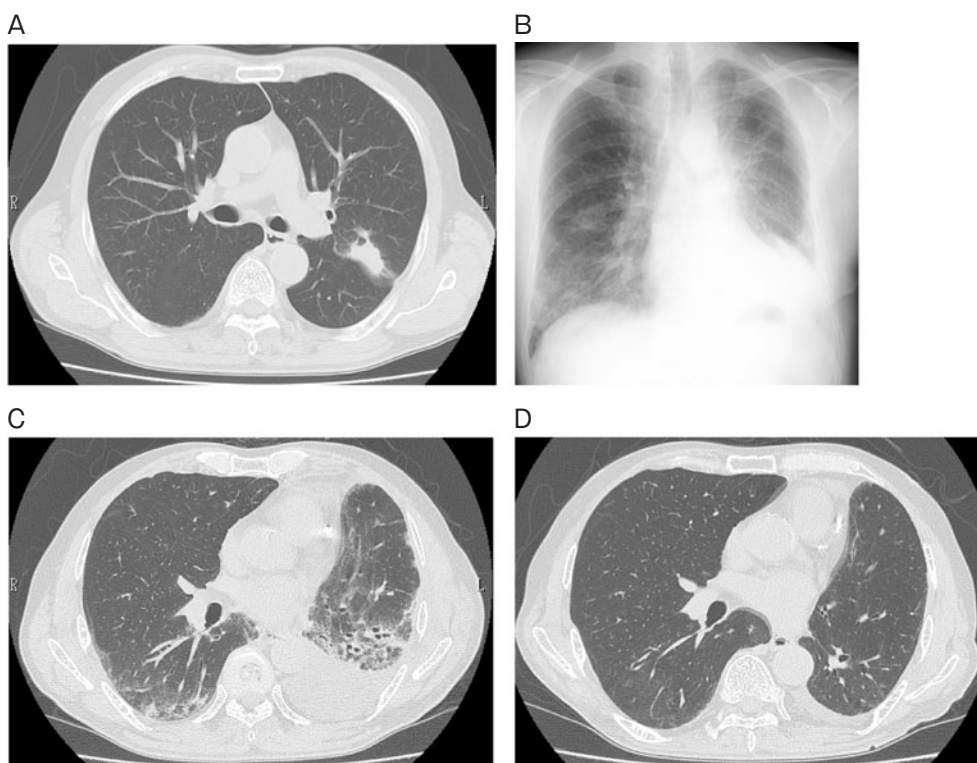


図1 画像所見. (A) 術前の造影CTでは左S<sup>3</sup>に辺縁不整な腫瘤を認めたが、背景肺に異常所見は指摘されなかった. (B) 胸部X線写真では、左上葉切除による左横隔膜の挙上と、両側肺門部から肺底部に及ぶ左優位のすりガラス影と浸潤影を認めた. (C) 胸部CTでは右下葉と左残存肺に、牽引性気管支拡張像とその周辺に、すりガラス影を伴った胸膜直下優位に広がる fibrotic NSIP パターンの間質性変化、左胸水を認めた. (D) 治療開始後1ヶ月の胸部CTでは間質性陰影は消退した.

り、2種類の抗ARS抗体の検査キットで検索をした結果、Myositis plus (ORGENTEC社製)で抗PL-7抗体陽性、EUROLINE Myositis Profile 3 (EUROIMMUN社製)で抗PL-7抗体と抗Ro-52抗体が陽性であった。

安静時の動脈血液ガス分析ではPaO<sub>2</sub> 68.9 Torr (室内気)、6分間歩行試験では歩行距離300m、最低SpO<sub>2</sub> 85% (室内気)と低酸素血症を認めた。

当科初診時の胸部X線写真では、左上葉切除による左横隔膜の挙上と、両肺門部から肺底部にかけてすりガラス影を認めた(図1B)。胸部CTでは、左胸水に加え右下葉と左残存肺に牽引性気管支拡張像と周辺にすりガラス影を伴った胸膜直下優位に広がる、線維性の非特異性間質性肺炎(fibrotic non-specific interstitial pneumonia: fibrotic NSIP)パターンの間質性肺炎を認めた(図1C)。

病理学的に腫瘍から離れた切除肺の再評価を行ったところ、一部に小葉間隔壁の浮腫と、細気管支周囲および胞隔のリンパ球浸潤、濾胞形成を認め、膠原病関連の間質性肺炎として矛盾しない所見であった(図2C, D)。

臨床経過: 間質性肺炎と典型的な皮疹、および抗PL-7抗体陽性から抗ARS抗体症候群と診断した。筋電図では異常所見を認めず、筋生検は未施行であり、皮膚筋炎/多

発性筋炎の厚生労働省の診断基準は満たさなかった。皮膚生検ではリンパ球と好酸球の浸潤を認め、皮膚筋炎の初期病変である可能性が示唆された。メチルプレドニゾン(methylprednisolone) 500mg/日を3日間点滴投与後に、プレドニゾン(prednisolone) 60mg/日に減量し、以後は2週間ごとに5mg/日ずつ漸減した。治療開始後より呼吸状態、皮膚所見、KL-6はいずれも速やかに改善し、治療開始1ヶ月後の胸部CT(図1D)では陰影は消退した。

また抗Ro-52抗体陽性より、シェーグレン症候群の合併を疑い検索した。シルマー試験では正常であったが、①ガムテストで5分間の唾液量が3.5mLと低下、②唾液腺シンチグラフィでは耳下腺・顎下腺ともに分泌能低下、③口唇生検で唾液腺組織間質にリンパ球浸潤を認めた。厚生労働省診断基準の4項目中3項目を満たし、シェーグレン症候群合併と診断した。

## 考 察

今回我々は、肺癌術後に顕在化した抗PL-7抗体陽性の抗ARS抗体症候群に伴う間質性肺炎の1例を経験した。本症例は肺癌の治療後に亜急性の経過で症状が顕在化し

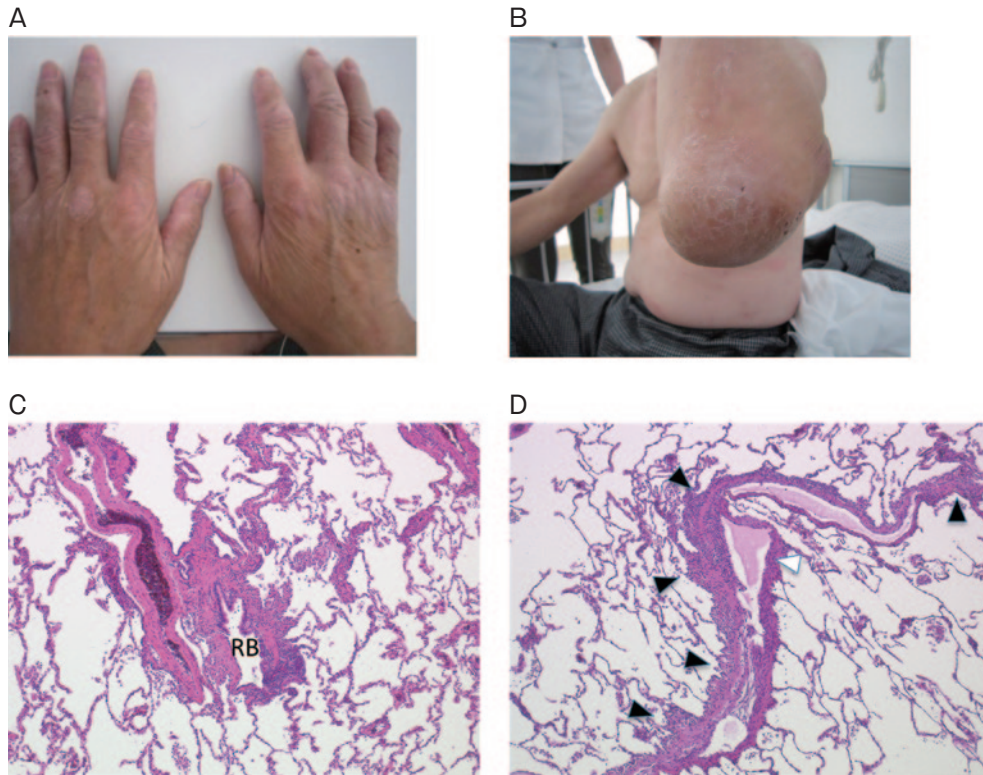


図2 皮膚所見と切除肺の病理学的所見. (A) 両側手背および指関節背面に落屑と亀裂を伴う角質化と色素沈着を認めた. (B) 四肢伸側に落屑を伴う色素沈着を認めた. (C) 左上葉の非腫瘍部分では、膜性細気管支の拡張、リンパ球浸潤などの細胞性細気管支炎の所見を認めた. RB:呼吸細気管支. (D) 小葉間隔壁(▲)の浮腫とリンパ球浸潤が目立ち、小葉間静脈内膜(△)には単核細胞浸潤を認めた.

表1 入院時検査所見

Hematology		Serology		Pulmonary function test	
WBC	11,600/μL	CRP	3.18 mg/dL	VC	2.11 L
Neu	62.3 %	KL-6	805 U/mL	% VC	61.0 %
Lym	24.5 %	SP-D	226 ng/mL	FVC	2.11 L
Mon	0.4 %	ACE	13.5 U/L	% FVC	62.2 %
Eos	0.2 %	抗核抗体	(±)	FEV <sub>1</sub>	1.68 L
RBC	512 × 10 <sup>4</sup> /μL	(細胞質陽性)		FEV <sub>1</sub> /FVC	79.6 %
Hb	14.3 g/dL	抗SS-A/RO抗体	(-)	Arterial blood gas analysis (室内気)	
Plt	31.4 × 10 <sup>4</sup> /μL	抗SS-B/La抗体	(-)	pH	7.439
Biochemistry		抗Jo-1抗体	(-)	PaCO <sub>2</sub>	36.7 Torr
TP	8.8 g/dL	抗Scl-70抗体	(-)	PaO <sub>2</sub>	68.9 Torr
Alb	4.2 g/dL	抗RNP抗体	(-)	BE	-3.1 mmol/L
AST	22 U/L	抗CCP抗体	(-)	A-aDO <sub>2</sub>	47.4 Torr
ALT	13 U/L	PR3-ANCA	(-)	EUROLINE Myositis Profile 3	
LDH	317 U/L	MPO-ANCA	(-)	(EUROIMMUN 社製)	
CK	65 U/L	CEA	1.5 ng/mL	抗Ro-52抗体	(+)
ALD	6.7 U/L	SCC	3.1 ng/mL	抗PL-7抗体	(+)
BUN	14 mg/dL	CYFRA	20.2 ng/mL	Myositis plus (ORGENTEC 社製)	
Cr	0.98 mg/dL	NSE	17 ng/mL	抗PL-7抗体	(+)
Na	142 mmol/L				
K	3.7 mmol/L				
Cl	103 mmol/L				

たまれな症例である。抗ARS抗体症候群とはアミノアシルtRNA合成酵素に対する自己抗体を有し、皮膚筋炎や間質性肺炎、多発性関節炎、レイノー現象、皮疹などの症状を呈する症候群である。抗Jo-1抗体をはじめとして、これまで8種類の自己抗体が報告されている<sup>1)</sup>。抗PL-7抗体はthreonyl-tRNA合成酵素に対する抗体で、皮膚筋炎/多発性筋炎における検出頻度は5%程度である<sup>2)</sup>。抗PL-7抗体陽性例は筋炎症状で発症することが多く、経過中に70%以上に間質性肺炎を合併する<sup>3)</sup>。抗ARS抗体症候群に伴う間質性肺炎は、画像では肺底部優位の気管支血管束に沿ったすりガラス陰影とコンソリデーションを主体とし、組織学的には器質化肺炎(organizing pneumonia: OP)もしくはNSIPが多い<sup>4)</sup>。本症例もfibrotic NSIPパターンの画像所見を呈した。また、抗ARS抗体症候群では抗Ro抗体が高率に陽性となり、特に抗PL-7抗体陽性例では29例中8例(27.6%)が陽性であったと報告されている<sup>5)</sup>。本症例も抗Ro抗体陽性でシェーグレン症候群の合併が確認された。

抗ARS抗体症候群を含めた筋炎患者においては、高率に悪性腫瘍が合併することが報告されている。Legaらは抗ARS抗体症候群に関するメタ解析において、悪性腫瘍関連筋炎患者の約13%で抗ARS抗体が陽性であり、また抗ARS抗体症候群の約9%で癌合併を認めたと報告している<sup>5)</sup>。また、Yangらは筋炎特異的自己抗体についてコホート研究を行い、筋炎発症(617例)後の3年間で癌を合併した58症例のうち5例(8.6%)が抗ARS抗体陽性例であったと報告している<sup>6)</sup>。

皮膚筋炎と肺癌の関連については、皮膚筋炎が肺癌の腫瘍随伴症候群の性質を持っているとする説、皮膚筋炎に合併する間質性肺炎が発生源となる説などが指摘されている<sup>7)</sup>。皮膚筋炎と肺癌に関する報告では、Fujitaらが肺癌を合併した皮膚筋炎の24症例について検討し、うち23例が皮膚筋炎と肺癌が同時発症、もしくは皮膚筋炎が先行したと報告している<sup>8)</sup>。腫瘍随伴症候群としての皮膚筋炎は腫瘍の病勢と並行して発症し、肺癌の初発時のみならず、術後再発と一致して皮膚筋炎が出現した症例も報告されている<sup>9)</sup>。しかし、本症例は肺癌を完全切除した後に初めて顕在化した経過から、従来の腫瘍随伴症候群とは異なっている。また本症例は肺癌の術前には進行した間質性肺炎は認めておらず、間質性肺炎が肺癌の発生源となったとも考えにくく、これまでの報告例とは異なる経過と考えられた。

本症例のように、術前に間質性肺炎と診断されておらず、術後に間質性肺炎が明らかになった症例を文献検索した結果、その多くが急性増悪の報告であった。千田らは術前に間質性肺炎と診断されず手術を行った肺癌症例303例の術前胸部CTを再読影した結果、11.9%に間質性

肺炎像を認め、うち11.8%が術後に急性増悪したと報告している<sup>10)</sup>。また福島らは、術前に既存の間質性肺炎が指摘されていない肺癌症例776例中127例で、切除肺検体に限局性通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia: UIP)所見を認め、さらに術後経過が追えた114例で間質性肺炎の急性増悪を4例、慢性的な進行を6例で認めたと報告し、術後経過を、①術後に急性増悪、②慢性進行後に急性増悪、③慢性進行のみの3パターンに分類した<sup>11)</sup>。本症例は②に類似するが、病理所見は細気管支炎を伴う胞隔炎と非UIP所見であり、福島らの報告とは異なっている。本症例は切除肺の再検討で間質性肺炎の初期病変を示唆する所見を認めていたことから、抗ARS抗体症候群もしくはシェーグレン症候群に伴う肺病変が術前から存在し、手術侵襲を介して亜急性に増悪、全身症状を伴って顕在化したと考えられた。

本症例の要旨は、第208回日本呼吸器学会関東地方会(2014年2月、東京)において報告した。

謝辞：本症例の手術検体を病理診断していただいた日本赤十字社医療センター病理部 武村民子先生に深謝申し上げます。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) 平形道人. 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床免疫学的意義. 日臨免疫会誌 2007; 30: 444-54.
- 2) Hirakata M, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 501-8.
- 3) Hamaguchi Y, et al. Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. *PLoS One* 2013; 8: e60442.
- 4) Koreeda Y, et al. Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. *Intern Med* 2010; 49: 361-9.
- 5) Lega JC, et al. The clinical phenotype associated with myositis-specific and associated autoantibodies: a meta-analysis revisiting the so-called antisynthetase syndrome. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 883-91.
- 6) Yang H, et al. Identification of multiple cancer-associated myositis-specific autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathies: a large longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 259.
- 7) 坂東政司. 膠原病肺に合併する肺癌. 医のあゆみ

- 2009 ; 229 : 584-8.
- 8) Fujita J, et al. Primary lung cancer associated with polymyositis/dermatomyositis, with a review of the literature. *Rheumatol Int* 2001; 20: 81-4.
- 9) 米嶋康臣, 他. 肺癌の再発を契機に筋炎症状が顕在化した皮膚筋炎合併小細胞肺癌の1例. *日呼吸会誌* 2010 ; 48 : 118-22.
- 10) 千田雅之, 他. 肺癌切除例における限局性間質性肺炎所見の発現と術後間質性肺炎に関する検討. *肺癌* 2001 ; 41 : 105-9.
- 11) 福島一雄, 他. 限局性慢性間質性肺炎 (限局性 UIP) 127 例の予後 : びまん性間質性肺炎への進展の可能性. *日呼吸会誌* 1999 ; 37 : 177-82.

### Abstract

#### **A case of interstitial pneumonia with antisynthetase (anti-PL-7 antibody) syndrome that manifested after lung cancer surgery**

Tsugitoshi Onuki<sup>a</sup>, Naoko Mato<sup>a</sup>, Yu Yasuda<sup>b</sup>, Shinichi Yamamoto<sup>c</sup>,  
Masashi Bando<sup>a</sup> and Koichi Hagiwara<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

<sup>b</sup> Division of Cardiovascular Disease, Shimane Prefectural Central Hospital

<sup>c</sup> Division of Pulmonary Medicine, Department of General Thoracic Surgery, Jichi Medical University

A 64-year-old man received thoracoscopic lung resection for primary lung adenocarcinoma in the left upper lobe. After the surgery, cough and skin rash with desquamation appeared. chest computed tomography (CT) exhibited new interstitial opacities with traction bronchiectasis in the lower lobes. Serum tested positive for anti-PL-7 antibodies. We made a diagnosis of interstitial pneumonia associated with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody (ARS) syndrome. Examination of excised lung confirmed the existence of pathological changes suggestive of interstitial pneumonia, indicating that the syndrome was already present at the time of surgery. We speculated that pre-existing interstitial pneumonia with anti-ARS antibody syndrome became clinically apparent through the stress of surgery. He was treated with glucocorticoids and his symptoms gradually improved. We report a case of interstitial pneumonia associated with anti-ARS antibody syndrome, that became clinically apparent after lung cancer surgery.